

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de médecine clinique
Radiologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Pierre WETTSTEIN

La cholecysto-cholangiographie par perfusion lente

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Xavier SAVOY

de

Fribourg

Thèse N° 3323

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1973

La cholecysto-cholangiographie par perfusion lente

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Xavier SAVOY

de

Fribourg

Thèse N° 3323

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1973

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Pierre Wettstein, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 16 janvier 1973

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse N° 3323

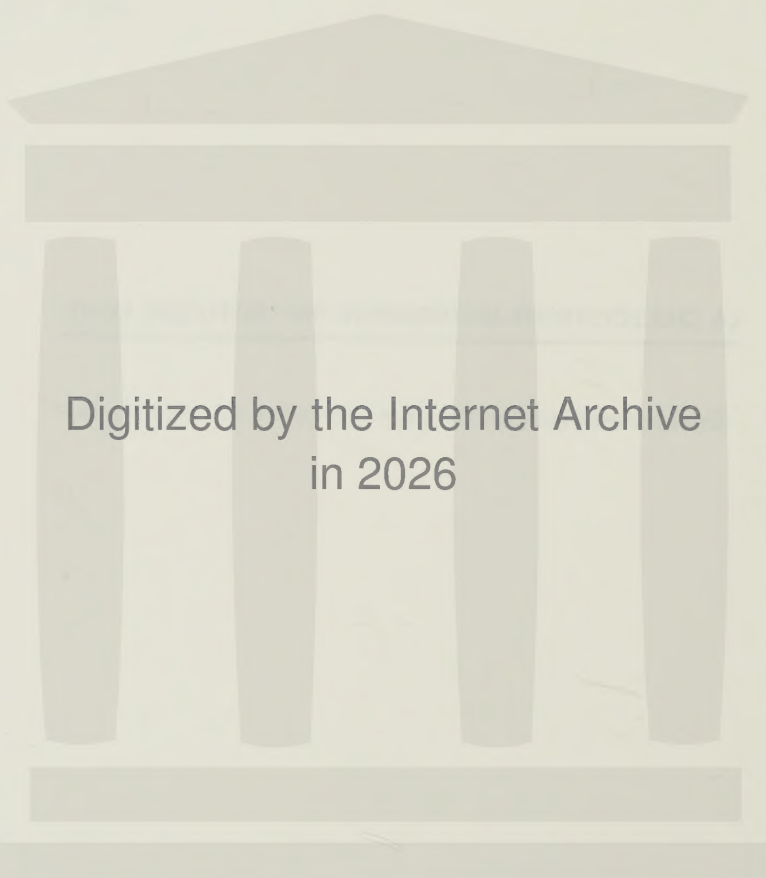


Tous nos remerciements vont au professeur P. Wettstein, chef de l'Institut universitaire de radiologie, qui a bien voulu suivre et présider cette thèse.

AUX MIENS

LA CHOLECYSTOCHOLANGIOGRAPHIE PAR PERFUSION LENTE

Etude comparative de deux produits de contraste



Digitized by the Internet Archive
in 2026

TABLE DES MATIERES

	Pages
I) <u>HISTORIQUE</u>	8
II) <u>PHARMACODYNAMIE ET PHYSIOLOGIE</u>	9
A) <u>La fonction hépatique</u>	9
B) <u>La liaison aux albumines et ses conséquences</u>	10
1) Chimie	10
2) Hépatotropisme	11
3) Effets secondaires	11
4) Hypersensibilité	11
III) <u>METHODE</u>	12
IV) <u>RESULTATS</u>	14
A) <u>Comparaison entre le Bilivistan et le Biligram</u>	14
1) Opacification précoce de la voie biliaire principale	14
2) Opacification tardive de la voie biliaire principale	14
3) Elimination rénale	18
4) Effets secondaires	18
B) <u>Résultats globaux de la perfusion lente</u>	18
1) Opacification de la vésicule	18
2) Opacification cholédocienne précoce	18
3) Opacification cholédocienne tardive	21
4) Apport de la tomographie	21
5) Fiabilité	22
6) Elimination rénale	23
7) Effets secondaires	23
8) Comparaison avec l'examen standard	23
V) <u>DISCUSSION</u>	25
A) <u>Comparaison entre le Bilivistan et le Biligram</u>	25
B) <u>Place de la perfusion lente parmi les techniques de visualisation du système biliaire</u>	26
C) <u>Fiabilité de l'examen</u>	28
D) <u>Effets secondaires et contre-indications</u>	29
VI) <u>CONCLUSION</u>	31
VII) <u>RESUME</u>	32
VIII) <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	33

I. HISTORIQUE

En 1924, Graham et Cole opacifient pour la première fois le système biliaire, par l'injection i-v. de tetrabromophénolphtaleïne.

Seize ans plus tard, l'introduction du Biliselektan permettant l'opacification de la vésicule biliaire par voie orale, fera abandonner la tetrabromophénolphtaleïne dont les résultats étaient inconstants et les effets secondaires fréquents et très désagréables.

Par la suite, cette technique sera l'objet d'améliorations constantes avec l'utilisation successivement, de l'acide iodopanoïque (Télépaque), du bunamiodyl sodique (Orabilix), et enfin des sels sodiques (Biloptine) et calciques (Solubiloptine) de l'acide bêta (3 diméthyl-amino-méthyl-amino 2,4,6 tri-iodo-phényl)-propionique.

L'introduction du Iodipamide de Na, à la suite des travaux de Gaebel et Teschendorf, Hornykiewitz et Stender, et Wise et O'Brien, notamment, marquera un net progrès de la cholangiographie i-v., qui deviendra pour certains la technique de choix, surtout après la découverte du dérivé méthylglucaminé de l'Iodipamide en 1955.

Malgré les progrès certains que représentaient les nouvelles substances de contraste, l'opacification de la voie biliaire principale surtout, n'étant pas encore très satisfaisante, on fait donc appel, sur la base de données pharmacodynamiques, à de nouvelles subtilités techniques.

C'est tout d'abord l'emploi de la morphine, pour fermer le sphincter d'Oddi, que Varela Fuentes associe à une perfusion de glucose hypertonique, de l'insuline et de l'acide ascorbique, et que Fritzsche et coll. préconisent si l'opacification biliaire est insuffisante en cours d'examen.

Puis c'est la vaine tentative de Harry Fischer, d'augmenter chez le chien la concentration biliaire du produit de contraste, soit par stimulation chimique de la fonction hépatique, soit par l'augmentation de la quantité de contraste présentée au foie, soit enfin, par la déshydratation.

C'est enfin le recours à la perfusion qui permet de faire varier facilement les doses et le temps de leur administration : 20 cc pour Wax et Crummy et Feldmann et Keohane, et 80 cc pour Wangermes

et Wangermez; une dizaine de minutes pour Margolin et Obata, une heure pour Payne et Govoni et coll., et enfin 2 heures pour Dignan et Annonier, et Mc. Nulty.

Si l'augmentation de la dose reste sans effet, l'allongement du temps de la perfusion fait enfin entrevoir des résultats encourageants.

II. PHARMACODYNAMIE ET PHYSIOLOGIE

A) La fonction hépatique

Le foie, au contraire du rein, n'est pas un organe essentiellement destiné à la filtration du sang. Au niveau du glomérule, le plasma n'est séparé de l'urine primitive que par une membrane filtrante, au travers de laquelle le passage des différentes substances se fait d'une manière passive.

Pour le foie la situation est différente; il n'y a en principe pas d'échanges directes entre sinusoides et canalicules biliaires, le passage des substances devant se faire au travers de l'hépatocyte dont les pôles vasculaires et biliaires sont chacun à l'une des extrémités de la cellule.

Cook et coll. en étudiant l'élimination hépatique de différentes substances, les ont divisées en deux groupes.

Il y a tout d'abord les substances filtrées, telles que le sodium, le potassium et le glucose, dont le rapport concentration biliaire/concentration plasmatique est voisin de l'unité, et dont la clearance est basse.

Il y a d'autre part les substances sécrétées, telles que la bilirubine et la BSP entre autres, dont le gradient de concentration biliaire/concentration plasmatique, ainsi que la clearance sont élevés, pour des concentrations plasmatiques basses.

En effet, une fois atteint un certain taux d'excrétion hépatique, l'augmentation de la concentration plasmatique fait diminuer la clearance sans augmenter le débit biliaire. Il semble donc exister pour cette dernière catégorie de substances une capacité fonctionnelle limite. La situation est analogue au niveau des tubules rénaux, pour le taux maximum (T_m) de réabsorption du glucose, par exemple.

Chez des chiens cholécystectomisés dont la bile était drainée,

Miller et coll. ont étudié l'élimination hépatique et les taux plasmatiques du Iodipamide (Biligratine) marqué, qui était perfusé à des doses croissantes. La comparaison des concentrations plasmatiques et biliaires de la substance de contraste met en évidence un Tm. de sécrétion hépatique. En effet, bien que la concentration plasmatique continue de s'élever, le débit biliaire atteint un maximum qui est de 0,4 mg/kg/min de Iodipamide.

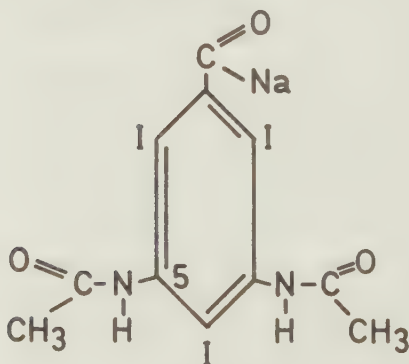
Une étude semblable faite chez l'homme, avec du Ioglycamide (Bilivistan) est également en faveur d'un Tm. de sécrétion hépatique.

B) La liaison aux albumines et ses conséquences

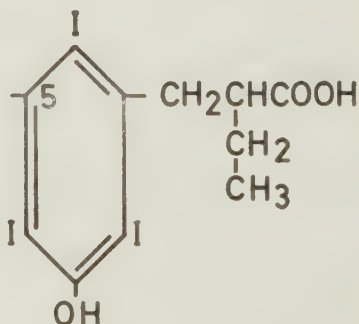
1) Chimie

Toutes les substances de contraste employées actuellement par voie parentérale dérivent de l'acide tri-iodobenzoïque; elles sont éliminées à la fois par les systèmes urinaire et hépatobiliaire.

Schéma N°1



HYPaque



TELEpaque

Si l'on compare (schéma no 1) la formule chimique de l'Hypaque (élimination rénale) à celle du Télépague (élimination hépatique), on constate au niveau du noyau benzénique la différence suivante : le noyau du produit à élimination rénale est complètement substitué, alors que celui du produit à élimination hépatique n'est pas substitué en position 5.

Cette différence se retrouve entre tous les opacifiants biliaires et urinaires.

2) Hépatotropisme

Lasser et coll. ont montré que quand le noyau benzénique n'est pas substitué en position 5, la molécule a une grande affinité pour les albumines, alors que lorsqu'il y a substitution, l'affinité est beaucoup plus faible. Ainsi donc, la liaison aux albumines des opacifiants biliaires est forte, celle des opacifiants urinaires est faible.

Le fait est bien connu, que pour de nombreuses substances, telles que la bilirubine, les acides gras non estérifiés, la BSP, les barbituriques, et bien d'autres, cette liaison aux albumines a pour conséquence le métabolisme hépatique. Il est donc admis qu'il y a là un mécanisme de transport physiologique vers l'hépatocyte.

3) Les effets secondaires

Cette liaison aux albumines n'est pas qu'un facteur déterminant dans l'hépatotropisme de certaines substances.

En effet, si par certains acides aminés, les produits de contraste peuvent se lier aux albumines, par ces mêmes acides aminés, ils peuvent se lier à la fraction protidique de certains enzymes.

Des travaux récents, Lang et Lasser, ont mis en évidence l'action inhibitrice des dérivés de l'acide triodobenzoïque sur plusieurs enzymes, dont la cholinestérase, la glucuronidase, le lysozyme, la G6PD, etc., et ont démontré que l'intensité de cette inhibition était directement proportionnelle à l'affinité pour les albumines, et à la LD50.

Par exemple, l'hypotension qui suit souvent l'injection rapide des opacifiants biliaires s'explique bien par leur action anticholinestérasique.

Lasser et coll., et Rockoff ont découvert une autre propriété encore, c'est la capacité de provoquer la libération d'histamine par les mastocytes; elle n'existe que pour les dérivés méthylglucaminés. Il y a là une explication à certaines crises asthmatiformes.

4) L'hypersensibilité

Comme il n'y a pas de déshalogénéation immédiate des substances de contraste après l'injection, il semble que la réaction allergique soit dirigée contre la molécule toute entière, plutôt que contre l'Iode uniquement.

Il est intéressant de noter que l'on n'a jamais réussi, d'une part à isoler des anticorps circulants contre les produits de contraste, ni d'autre part à en provoquer la formation. Faut-il admettre qu'il y a des anticorps tissulaires? La question reste ouverte.

Ainsi donc, la liaison des substances de contraste aux albumines revêt une très grande importance, puisqu'elle détermine la voie préférentielle d'élimination entre le rein et le foie, les effets toxiques directs, et enfin, partiellement en tout cas la réponse allergique.

III. METHODE

Nous avons effectué la cholecystocholangiographie par perfusion lente en 2 heures, chez 254 patients à jeun depuis la veille au soir.

Deux solutions différentes ont été utilisées. La première est composée de 34 cc. de Bilivistan (mélange dans la proportion de 4/6 de sel sodique et de méthylglucamine de Ioglycamide) dans 250 cc de NaCl isotannique, soit 9,4 gr d'Iode.

La seconde est une solution aqueuse de 100 cc., présentée par la maison Shering, contenant du Biligram (méthylglucamine de Ioglycamide), soit 8,5 gr d'Iode.

La bilirubine totale et les phosphatases alcalines ont été dosées en général la veille de l'examen.

Parmi les demandes de cholecystocholangiographies, la perfusion a été pratiquée systématiquement lorsque la bilirubine totale dépassait 15 mg/l, alors que pour les valeurs inférieures, quelques perfusions étaient encore tirées au sort, le reste des examens se faisant par voie orale ou injection i-v. simple.

Après un cliché à vide, d'autres clichés sont pris dès la fin de la perfusion, en oblique antérieure gauche ou oblique postérieure droite, selon la morphologie du patient, afin de mettre le mieux en évidence possible non seulement la vésicule, mais surtout la voie biliaire principale.

Pour la vésicule, si l'opacification est alors bonne, l'examen se termine par des clichés debout, sous compression dosée, et un dernier cliché 20 à 30 minutes après le repas d'épreuve.

En cas d'opacification insuffisante, on ne s'est en général pas donné plus de 6 heures pour obtenir une visualisation meilleure et achever l'examen.

En ce qui concerne la voie biliaire, si elle n'est pas du tout visible en fin de perfusion, nous ne faisons pas de clichés tardifs, et les tomographies sont réservées aux opacifications médiocres, et à certaines indications cliniques particulières, notamment chez les patients ictériques.

La qualité de l'opacification vésiculaire d'une part, et cholédocienne d'autre part, a été notée de la manière suivante :

1 = très bonne; 2 = bonne; 3 = médiocre; 4 = nulle.

Chaque examen a été apprécié deux fois au moins par le même observateur, une troisième notation étant nécessaire si les deux premières n'étaient pas identiques; ce sont alors les notes apparaissant deux fois qui étaient retenues. On a également mesuré le diamètre du cholédoque et relevé la présence d'une éventuelle élimination rénale du produit de contraste.

Enfin, sur les clichés tardifs, en plus de la qualité de l'image vésiculaire, on a noté si l'opacification du cholédoque persistait, égale ou diminuée par rapport aux clichés précoces, ou avait disparu complètement.

Nous avons tout d'abord comparé les résultats obtenus avec le Biligram et le Bilivistan, que nous avons réunis dans un second temps pour apprécier globalement la valeur de la perfusion lente.

IV. RESULTATS

A) Comparaison entre le Bilivistan et le Biligram

1) Opacification précoce de la voie biliaire principale

La capacité de concentration de la vésicule peut beaucoup changer, notamment dans tous les états inflammatoires, aigus ou chroniques; la vésicule peut être également exclue.

Pour faire une étude comparative, nous avons pensé qu'il était préférable d'éliminer ce genre de variable en se basant sur l'opacification cholédocienne plutôt que vésiculaire.

Les tableaux nos 1 et 2 indiquent la qualité de l'opacification, par rapport à la bilirubinémie.

On peut remarquer que la somme des opacifications bonnes et très bonnes, lorsque la bilirubinémie est inférieure à 21 mg/l, est de 97 sur 111 examens, ce qui fait 87 % de résultats satisfaisants, avec le Bilivistan.

Les opacifications satisfaisantes sont au nombre de 77 sur 90 examens quand la bilirubinémie est inférieure à 21 mg/l, soit dans le 86 % des cas, avec le Bilivistan.

Lorsque la bilirubine totale est plus élevée, le nombre des patients est insuffisant tant pour le Bilivistan que pour le Biligram, pour faire une statistique significative.

2) Opacification tardive de la voie biliaire principale

Chez 27 patients examinés par le Bilivistan, et chez 24 par le Biligram, nous avons fait des clichés tardifs (4 à 6 heures après la fin de la perfusion) pour avoir une meilleure image vésiculaire. Sur ces clichés, nous avons noté également l'évolution de l'opacification cholédocienne par rapport à ce qu'elle était en fin de perfusion (tableau no 3).

On peut relever deux points :

- a) Quelle que soit la bilirubinémie, la persistance de l'opacification cholédocienne est plus fréquente avec le Bilivistan que le Biligram.
- b) La voie biliaire principale n'a jamais été mieux visible sur les clichés tardifs, que sur ceux pris en fin de perfusion.

Tableau no 1 OPACIFICATION DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE PAR LE BILIVISTANCHEZ 144 PATIENTS

Nombre de cas	Bilirubinémie	Très bonnes	<u>OPACIFICATIONS</u>		Nulles
			Bonnes	Médiocres	
71	0 - 10 mg/l	21 29,5 %	42 59 %	7 10 %	1 1,5 %
40	11 - 20 mg/l	7 18 %	27 67 %	6 15 %	0 0 %
12	21 - 30 mg/l	2 17 %	7 58 %	2 17 %	1 8 %
6	31 - 40 mg/l	0 0 %	1 17 %	1 17 %	4 66 %
15	supérieure à 40 mg/l	1 7 %	2 13 %	4 27 %	8 53 %

Tableau no 2 OPACIFICATION DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE PAR LE BILIGRAMCHEZ 110 PATIENTS

Nombre de cas	Bilirubinémie	Très bonnes	<u>OPACIFICATIONS</u>		Nulles
			Bonnes	Médiocres	
65	0 - 10 mg/l	21 32 %	36 56 %	6 9 %	2 3 %
25	11 - 20 mg/l	3 12 %	17 68 %	5 20 %	0 0 %
8	21 - 30 mg/l	0 0 %	3 38 %	4 50 %	1 12 %
6	31 - 40 mg/l	1 17 %	1 17 %	0 0 %	4 66 %
6	supérieure à 40 mg/l	0 0 %	1 17 %	1 17 %	4 66 %

Tableau no 3 EVOLUTION DE L'OPACIFICATION CHOLEDOCIENNE TARDIVE

Bilirubinémie	Substance de contraste	Nombre de cas	OPACIFICATION CHOLEDOCIENNE TARDIVE		
			Augmentée	Egale	Diminuée
Jusqu'à 20 mg/l	Bilivistan	23	0	11 48 %	12 52 %
	Biligram	18	0	4 22 %	14 78 %
Supérieure à 20 mg/l	Bilivistan	4	0	3 75 %	1 25 %
	Biligram	6	0	1 17 %	5 83 %

3) Elimination rénale des produits de contraste

Le tableau no 4 montre que le système excréteur rénal est opacifié en gros aussi fréquemment par le Bilivistan que le Biligram, quelle que soit la bilirubinémie.

4) Effets secondaires

Sans avoir fait une étude détaillée, nous n'avons pas relevé une incidence plus élevée de réactions secondaires avec un des produits qu'avec l'autre.

B) Résultats globaux de la perfusion lente

1) L'opacification de la vésicule

Pour établir notre statistique, nous avons envisagé deux points de vue en constituant, chaque fois sur les 254 cholécystocholangiographies, deux séries différentes.

La première comporte les patients dont la bilirubinémie ne dépasse pas 20 mg/l.

La seconde comprend les examens où la voie biliaire principale était visible (si bien que les vésicules saines devaient s'opacifier également), quelle que soit la bilirubinémie.

Sur le tableau no 5 figurent les résultats selon chacun des critères de sélection.

2) L'opacification cholédocienne précoce (tableau no 6)

Sur les 201 cas dont la bilirubinémie est inférieure à 21 mg/l, il y a 52 opacifications très bonnes, soit le 26 %, et 122 bonnes, soit le 61 %. En tout 174 examens satisfaisants, soit le 87 %.

Il faut remarquer que la voie biliaire n'a jamais été visualisée avec une bilirubinémie supérieure à 60 mg/l.

Tableau no 4

FREQUENCE DE L'ELIMINATION RENALE RADIOLOGIQUEMENT DECELABLE

Bilirubinémie	Produit de contraste	Nombre de cas	Elimination rénale visible	
Jusqu'à 20 mg/l	Bilivistan	111	62	56 %
	Biligram	90	51	57 %
Supérieur à 20 mg/l	Bilivistan	33	23	70 %
	Biligram	20	15	75 %

Tableau no 5

OPACIFICATION VESICULAIRE

	Très bonnes	Bonnes	Médiocres	Nulles
Bilirubinémie ne dépassant pas 20 mg/l 193 cas	72 (37 %)	65 (34 %)	19 (10 %) + 12 %	37 (19 %)
	Satisfaisantes 137 (71 %)			
	+ 86 %			
	++ 89 %			
Voie biliaire principale visible 223 cas	76 (34 %)	75 (34 %)	28 (12 %) + (15 %)	44 (20 %)
	Satisfaisantes 151 (68 %)			
	+ 81 %			
	++ 85 %			

+ = Vésicules exclues non comptabilisées.

++ = Vésicules exclues considérées comme résultats satisfaisants.

Tableau no 6 OPACIFICATION PRECOCE DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

Bilirubinémie	Nombre de cas	Très bonnes	Nombre d'Opacifications Bonnes	Médiocres	Nulles
→ 10 mg/l	136	42 (31 %)	78 (57 %)	13 (10 %)	3 (2 %)
11 à 20 mg/l	65	10 (15 %)	44 (68 %)	11 (17 %)	0
21 à 30 mg/l	20	2 (10 %)	10 (50 %)	6 (30 %)	2 (10 %)
31 à 40 mg/l	12	1 (8 %)	2 (17 %)	1 (8 %)	8 (67 %)
41 à 50 mg/l	10	1 (10 %)	2 (20 %)	4 (40 %)	3 (30 %)
51 à 60 mg/l	4	0	1 (25 %)	1 (25 %)	2 (50 %)
61 →	7	0	0	0	7 (100 %)

3) Opacification cholédocienne tardive

En se reportant au tableau No 3, on remarque que, lorsque la bilirubinémie ne dépasse pas 20 mg/l, il y a 15 opacifications persistantes sur 41 examens, soit le 37 %, et que lorsqu'elle est supérieure à 20 mg/l, il y a 4 opacifications persistantes sur 10 examens, soit le 40 %.

La seconde série n'est pas assez importante pour être très significative, et ne met pas en évidence de retard radiologiquement décelable de l'excrétion du produit de contraste, comme on pourrait s'y attendre.

4) Apport de la tomographie

Le contenu vésiculaire est bien analysable en position debout par des clichés en compression dosée. Pour la voie biliaire principale, le problème est plus compliqué.

Sa partie terminale est souvent difficile à mettre en évidence, car elle se situe dans une région où les surprojections sont nombreuses, foie, bassinet, angle colique droit, cadre duodénal enfin. La tomographie permet d'en éliminer une grande partie, trouvant là une indication importante.

Des tomographies ont été pratiquées chez 31 patients. Dans 65 % des cas, l'image a été meilleure que sur les clichés standards. Dans la moitié de ces cas, elle a montré bien mieux le tiers inférieur de cholédoque, révélant ainsi trois fois des calculs insoupçonnés.

Quand l'obstacle n'est pas directement visible, le diamètre cholédocien devient un élément important (tableau No 7).

Donc, quand le calibre de la voie biliaire est supérieur à 10 mm., il y a 81 % de chance qu'il existe un obstacle. Lorsque le diamètre ne dépasse pas 10 mm., ces chances tombent à 16 %. Ce dernier pourcentage est constitué de 5 patients, sur 31 opérés, qui présentaient un obstacle; 3 étaient dus à des calculs, un à un oedème et le dernier à une sclérose discrète de la papille.

Tableau No 7

RELATION ENTRE LE DIAMETRE CHOLEDOCIEN MESURE SUR LES CLICHES
ET LA PRESENCE D'OBSTACLES VERIFIES A L'OPERATION

DIAMETRE CHOLEDOCIEN	<u>OBSTACLES</u>		PAS D'OBSTACLES
	CALCULS	AUTRES	
→ 10 mm (31 cas)	3 (2 pas vus)	2	26
11 à 15 mm (10 cas)	5	3	2
16 mm → (6 cas)	5	0	1

5) Fiabilité :

a) la vésicule

47 patients ont été opérés, dont 5 avaient subi précédemment une cholécystectomie, si bien qu'il y avait 42 vésicules opacifiables.

Chez 40 d'entre eux, la vésicule étant soit visible de manière satisfaisante, soit exclue, nous avons ignoré deux fois des calculs.

Chez les 2 derniers patients, les calculs n'ont pas été vus non plus, mais l'opacification était médiocre.

Toutes les vésicules exclues se sont révélées pathologiques, si bien que dans 90 % des cas le diagnostic a été correct.

b) la voie biliaire principale

13 des patients opérés étaient porteurs de calculs cholédociens. Quand l'opacification était suffisante, le diagnostic a été posé dans la moitié des cas; lorsqu'elle était insuffisante, il n'a jamais été posé. Cependant, mis à part les deux cas où le diamètre cholédocien était normal, nous avons chaque fois suspecté

un obstacle, à cause de l'augmentation de ce diamètre. Ainsi donc, quand la voie biliaire principale est visible, si l'on admet que tout diamètre supérieur à 10 mm., est pathologique, la radiologie a permis de poser une indication opératoire correcte chez 40 patients, soit dans le 85 % des cas.

6) Elimination rénale

Sur 201 patients dont la bilirubinémie ne dépassait pas 20 mg/l, l'élimination rénale a été radiologiquement décelable dans le 57 % des cas.

Quand la bilirubinémie était supérieure, cette fréquence passait à 70 %.

7) Effets secondaires

Nous n'avons pas relevé de manière précise la fréquence des effets secondaires; ils ont été rares.

Quelques réactions probablement allergiques (crise d'asthme chez un asthmatique notoire, éruptions urticariennes), et plus souvent des effets toxiques directs (hypotension passagère, tachycardie, nausées et vomissements). Dans ces derniers cas, il a suffi de diminuer momentanément le débit de l'infusion pour voir la symptomatologie disparaître.

8) Comparaison avec l'examen standard

Dans le service, pour l'examen standard, le patient reçoit la veille au soir l'opacifiant par voie orale. Le lendemain matin, si l'image vésiculaire est insuffisante, on fait une injection de 20 cc de Bilivistan.

Cet examen n'est pratiqué que chez les patients dont la bilirubinémie n'est pas supérieure à 20 mg/l, ou qui ne sont manifestement pas ictériques. Nous avons repris au hasard 28 cholécystographies standard et établi une comparaison avec nos 201 cas de perfusion lente, chez des patients dont la bilirubinémie n'était pas supérieure non plus à 20 mg/l (tableau No 8).

Au vu de ce tableau, l'examen standard paraît plus indiqué pour l'opacification vésiculaire.

Il faut tout d'abord relever que la proportion de vésicules exclues est légèrement supérieure dans cette série, et l'on peut se demander ensuite si le pourcentage inférieur d'opacifications suffisantes par perfusion ne s'explique pas par le fait que l'ad-

Tableau No 8

TABLEAU COMPARATIF

	STANDARD (28 cas) 5 vésicules exclues		PERFUSION (201 cas) 8 Cholécystectomies. 34 vésicules exclues	
VESICULE	Très bonnes 7 (25 %)	Bonnes 15 (54 %)	Très bonnes 72 (37 %)	Bonnes 65 (34 %)
	SATISFAISANTES		SATISFAISANTES	
	22 sur l'ensemble sur vésicules opacifiées (79 %)		137 sur l'ensemble sur vésicules opacifiées (86 %)	(71 %)
CHOLEDOQUE	Très bonne 4 (14 %)	Bonne 16 (57 %)	Très bonne 52 (26 %)	Bonne 122 (61 %)
	SATISFAISANTES		SATISFAISANTES	
	20 (71 %)		174 (87 %)	

ministration lente du produit de contraste opacifie médiocrement des vésicules qui n'auraient pas été visualisées du tout par la méthode standard.

La voie biliaire principale est plus souvent opacifiée de manière suffisante par la perfusion lente, ceci avec une plus grande proportion de très bonnes visualisations.

V. DISCUSSION

A) Comparaison entre le Bilivistan et le Biligram

Pour évaluer les qualités respectives de ces deux substances, il faut se baser sur la quantité d'iode administrée. 34 cc de Bilivistan correspondent à 9,4 gr d'iode, et 100 cc de Biligram à 8,5 gr.

Cette différence de 10 %, par rapport à d'autres écarts de mesure plus importants dont nous ne tenons pas compte (variation de la dose par rapport au poids, appréciation visuelle de l'opacification), ne nous paraît pas significative; nous pensons donc, dans le cadre de ce travail, que les doses infusées peuvent être considérées comme comparables.

La proportion d'opacifications cholédociennes suffisantes, et leur répartition en bonnes et très bonnes, sont pratiquement égales pour les deux séries, ceci pour les patients dont la bilirubinémie est inférieure à 21 mg/l. Pour des taux supérieurs, nous avons trop peu de cas pour faire des déductions valables.

La persistance de l'opacification cholédocienne sur les clichés tardifs est plus fréquente avec le Bilivistan. Nous savons que l'affinité des deux produits pour les albumines sériques d'une part, et la fréquence de leur élimination rénale d'autre part, sont identiques, si bien que l'on peut se demander si le Biligram n'a pas un effet cholérétique supérieur qui le fait transiter plus rapidement à travers le système biliaire.

Nous ne pensons pas que la différence des solvants, soit en qualité (nacl 9 % et eau), soit en quantité, (250 cc et 100 cc), puisse expliquer ce phénomène.

Enfin, si nous n'avons pas observé de grosses différences dans les effets secondaires, il faut s'attendre à davantage de réactions de type histaminique directes (non allergiques) avec le Biligram. En effet, E. Lasser a démontré chez le chien que les

dérivés méthylglucaminés des acides triodobenzoïques, et non les sels sodiques, étaient libérateurs d'histamine au niveau des organes qui en sont riches (foie et poumon). Ceci se confirme chez l'homme puisque Ansell G. rapporte 4 fois plus de bronchospasmes chez les patients qui reçoivent les dérivés méthylglucaminés.

B) Place de la perfusion lente parmi les techniques de visualisation du système biliaire.

Ce n'est pas sur l'opacification vésiculaire qu'il faut se baser pour apprécier les techniques de visualisation du système biliaire. En effet, les vésicules exclues faussent les statistiques, car leur fréquence peut varier passablement selon les critères de sélection des patients. A titre indicatif, nous avons tout de même relevé la qualité de l'image vésiculaire.

En considérant la série où une bilirubinémie inférieure à 21 mg/l est le critère de sélection, le pourcentage d'opacifications satisfaisantes passe de 71 % à 86 % si l'on ne comptabilise pas les vésicules exclues. Ce genre de calcul ne peut pas être utilisé pour comparer des techniques différentes, car l'une pourrait opacifier une vésicule, invisible par l'autre.

Comme toutes nos vésicules exclues se sont révélées pathologiques, une vésicule invisible lorsque la voie biliaire était opacifiée a donc une valeur diagnostique, qu'il faut porter en actif; on obtient de la sorte 89 % de résultats satisfaisants.

Si l'on prend tous les examens où la voie biliaire a été visible, les résultats sont légèrement inférieurs, car sont alors compris des patients à bilirubinémie dépassant 20 mg/l.

L'opacification cholédocienne est un critère plus fidèle.

C'est toujours en fin de perfusion que la voie biliaire est le mieux visible. Il n'y a jamais d'amélioration de l'image sur les clichés tardifs, même en présence d'un obstacle cholédocien. En conséquence, nous avons décidé d'apprécier notre travail en nous basant sur l'opacification cholédocienne précoce.

Chez les patients dont la bilirubinémie ne dépasse pas 20 mg/l, nous obtenons 87 % d'opacifications suffisantes. Mac Nulty, choisissant des critères de sélection et de notation assez semblables aux nôtres, rapporte des résultats un peu meilleurs, 92 % d'opacifications satisfaisantes.

Lorsqu'on a recours à des méthodes aussi subjectives que l'évaluation visuelle de la qualité de l'image radiologique, il est très difficile de comparer de manière valable des études faites par des personnes différentes.

Ce qui est plus intéressant, c'est de déterminer la place qu'occupe la perfusion lente dans les différentes techniques de visualisation du système biliaire.

Il est généralement admis que l'administration parentérale, même rapide du produit de contraste, permet de meilleures opacifications que la voie orale (Frommhold, Klemm et coll., Govoni et coll.). Stenhouse rapporte que la voie orale est préférable pour l'opacification vésiculaire, mais, chez les mêmes patients, elle succédait à 24 heures d'intervalle à l'examen par voie veineuse. Nous pensons qu'un effet de sommation des doses peut expliquer ces résultats.

Il reste à savoir maintenant dans quelle mesure la perfusion est supérieure à l'injection rapide. A nouveau, comparer des travaux où la qualité et la quantité des solvants, la dose de contraste et le temps de perfusion sont variables, ne peut donner qu'une idée très imprécise. Les avis paraissant contradictoires, nous avons pris au hasard 14 études sur la question en les classant selon la durée de la perfusion (tableau No 9).

Tableau No 9

Temps	Auteurs	Perfusion	
		supérieure	Pas supérieure
jusqu'à 15 min.	Margolin; Obata. Darnborough; Geffen Foy Wax; Crummy		+
			+
			+
			+
De 15 à 30 min.	Ackermann et coll. Frank; Zinner Van Leberghe; Laurent Feldmann; Keohane		+
		+	
		+	+
1 heure et plus	Caron et coll. Crocella et coll. Dijan; Annonier Martinez et coll. Mac Nulty Govoni et coll.	+	
		+	
			+
		+	
		+	

On voit que jusqu'à 15 minutes, la perfusion n'est pas meilleure, et les auteurs sont unanimes à ce sujet. Au-delà et jusqu'à 30 minutes, les avis sont divergents. Enfin, quand la durée d'admi-

nistration du produit de contraste atteint une heure et plus, les auteurs admettent presque tous que la perfusion est supérieure. En fait, l'opacification du système biliaire est d'autant meilleure que la durée de perfusion est plus longue, et ceci ressort clairement du travail de Govoni et coll.

C) Fiabilité de l'examen

La fiabilité dépend avant tout de la qualité de l'image radiologique; dans plus de la moitié des cas, les tomographies ont apporté des informations supplémentaires, principalement en éliminant les surprojections qui masquent le bas cholédoque.

Dans le service, pour des raisons pratiques, on ne fait des coupes tomographiques que lorsque le cholédoque paraît dilaté. Ce critère n'est pas suffisant puisque 20 % environ des calculs cholédociens n'entraînent pas d'augmentation de calibre. D'autre part, une voie biliaire principale dilatée peut être par ailleurs normale.

Nous pensons comme Beargie et coll., que les tomographies de routine sont indiquées.

Le problème qui se pose souvent est celui du cholédoque élargi sans obstacle manifeste. Dans notre série de patients opérés, environ le 80 % des cholédoques dont le diamètre mesurait soit entre 10 et 15 mm., soit plus de 15 mm., étaient le siège d'un calcul ou d'un obstacle d'autre nature.

Wise et coll. n'arrivent pas aux mêmes conclusions; pour eux, entre 8 et 15 mm., le diamètre cholédocien n'a pas de valeur diagnostique. Leurs résultats peuvent s'expliquer par le fait que 190 de leurs 300 patients avaient été cholécystectomisés auparavant, et l'on sait que la voie biliaire principale a tendance à se dilater quand il n'y a plus de vésicule pour faire office de réservoir.

Il faut encore ajouter que l'âge avancé, une vésicule exclue et une opération antérieure pour obstacles, sont de bonnes raisons d'avoir un gros cholédoque, sans autre pathologie.

Dans notre travail, le diagnostic de cholédocolithiase n'a été posé que dans la moitié des cas; c'est également le résultat de Fritzsche et coll.; la statistique de Glenn et Johnson est un peu meilleure, 65 % de bons diagnostics.

En ce qui concerne la vésicule, plus de 90 % des calculs ont été mis en évidence quand l'opacification était suffisante, et toutes les vésicules exclues se sont révélées pathologiques.

Pratiquement, les deux questions principales qui se posent au radiologue sont les suivantes : "Y a-t-il une lithiase ou autre affection vésiculaire?", "le cholédoque est-il libre de calcul ou d'autre obstacle?".

En faisant systématiquement des tomographies pour la voie biliaire, et des clichés debout sous compression dosée pour la vésicule, en tenant compte d'autre part du diamètre cholédocien dans le contexte clinique du patient, et en considérant enfin toute vésicule exclue comme pathologique, nous pensons que les réponses peuvent être correctes dans plus de 90 % des cas où le système biliaire a été suffisamment opacifié.

D) Dose, effets secondaires et contre-indications

Jusqu'alors dans le service, l'administration du produit de contraste, la veille au soir, devait être complétée, vu la mauvaise opacification vésiculaire, par une injection intraveineuse le lendemain matin, chez 40 % des patients.

L'association à 12 heures d'intervalle des deux voies d'administration est doublement contre-indiquée.

Premièrement, Finby et Blasberg ont constaté chez des patients cholécystectomisés, que l'association Orografine et Cholografine donnait des résultats moins bons que la Cholografine seule; ils ont donc supposé qu'il y avait compétition entre les deux substances.

Deux ans plus tard, Fischer faisait la preuve expérimentale de ce phénomène chez le chien.

Secondement, parmi les patients qui ont présenté des anuries graves, Grégoire remarque que plusieurs ont reçu soit des doses répétées per os, soit une dose per os et une dose i-v., soit encore étaient des insuffisants hépatiques.

Les examens histologiques montrent, Setter et coll., que les tubules rénaux sont l'objet d'une nécrose diffuse et contiennent des cristaux calciques biréfringents. Ces auteurs pensent que le surdosage est surtout en cause, alors que Sanen et Teplick impliquent des phénomènes vaso-moteurs, qui s'ajouteraient à des effets toxiques.

Le mécanisme de l'atteinte rénale n'est pas bien connu. L'élimination des produits de contraste par les reins est très variable selon les sujets; de manière générale elle augmente chez les insuffisants hépatiques, et avec l'accroissement de la dose par unité de temps, chez les sujets normaux.

Le maintien d'une bonne diurèse paraît donc la meilleure protection contre les incidents rénaux majeurs. Ces inconvénients sont bien moins fréquents lorsqu'on n'a recours qu'à la voie parentérale.

En diminuant la dose on n'épargne pas que les reins, mais on agit également sur tous les effets secondaires non allergiques, qui constituent la grande majorité des réactions que l'on observe.

Les dérivés de l'acide triodobenzoïque ont une action inhibitrice sur plusieurs mécanismes enzymatiques, qui est responsable d'une partie en tout cas des effets secondaires. On peut donc espérer qu'une restriction de la dose, ou plutôt du débit du produit toxique, entraînera une diminution clinique de ces derniers.

C'est bien ce qui se passe en pratique, car à dose égale ou supérieure, la perfusion même en quinze minutes seulement s'accompagne d'un pourcentage d'effets secondaires très inférieur à celui qu'on rencontre avec une injection en 5 minutes par exemple.

Sur le plan biologique, il en va de même; en effet, Meyer-Burg et Kater ont démontré, par injection intraveineuse rapide, que l'élévation des transaminases est d'autant plus sensible, jusqu'à atteindre des valeurs pathologiques, que la dose est plus grande. Cette élévation est passagère et s'explique par une augmentation momentanée de la perméabilité de la membrane hépatocellulaire.

Compte tenu de la notion physiologique d'un seuil pour l'excrétion hépatique des produits de contraste et du problème des effets secondaires, non allergiques, il y a donc intérêt à diminuer non seulement la quantité, mais aussi le débit de ces substances.

Il reste à savoir jusqu'à quel point ce débit peut être abaissé sans répercussion néfaste sur l'image radiologique. Miller et coll. ont obtenu des résultats au moins aussi bons que par injection rapide en administrant soit 3 cc (1 cc i-v. rapide et 2 cc perfusion en 30 minutes), soit 5 cc (2 cc i-v. rapide et 3 cc perfusion en 30 minutes) de Ioglycamide, à deux groupes de patients différents.

Meyer-Burg et coll. par contre, obtenant de meilleures images avec 17 gr. de Bilivistan en perfusion qu'avec 10 gr. en injection rapide, prétendent qu'il n'y a pas d'avantage à diminuer trop les doses, mais ils ne précisent pas le temps de la perfusion qui joue un rôle important.

Les travaux de Miller et coll. et Burgener et coll. sont concordants, car ils situent tous deux le taux maximum d'excrétion hépatique chez l'homme entre 10 et 20 mg/minute de substance de contraste pure.

Ces derniers ont varié les temps de perfusion entre 2 et 15 heures et les quantités de contraste entre 15 et 40 cc, de Bilivistan, chez des patients à bilirubinémie dépassant 40 mg/l; les résultats sont excellents puisqu'ils ont opacifié vésicules et cholédoques jusqu'à respectivement 110 mg et 80 mg/l. de bilirubinémie. En conclusion, ils préconisent dans ces cas la perfusion en 12 heures de 20 cc de Bilivistan, ce qui correspond à un débit d'environ 14 mg/min., soit au seuil déterminé expérimentalement.

Il est ainsi possible d'opacifier la voie biliaire de manière satisfaisante en maintenant pendant longtemps un débit restreint de produit de contraste, même chez des patients ictériques. Une bilirubinémie élevée n'est donc plus une contre-indication à la cholécystocholangiographie sous perfusion lente.

Les deux contre-indications réelles sont l'association d'une insuffisance rénale et hépatique (Grenzmann et coll.) et la notion d'une réaction allergique grave lors d'un examen antérieur par les produits de contraste iodés.

VI. CONCLUSIONS

Au vu de certaines notions de physiologie hépatique et des rapports de la littérature sur la cholécysto-cholangiographie, nous avons pensé que l'allongement du temps d'administration du produit de contraste et non l'augmentation de la dose, permettrait une visualisation meilleure du système biliaire.

La cholécystocholangiographie sous perfusion lente en 2 heures a confirmé cette hypothèse; nous avons en effet obtenu des résultats meilleurs que par les méthodes standard, aussi bien chez les patients à bilirubinémie normale, que pathologique. Elle ne doit pas être considérée comme un examen de routine car elle ne peut pas remplacer les méthodes habituelles qui sont plus pratiques, surtout en cabinet privé.

Ses indications sont :

- l'échec d'un examen antérieur par les techniques habituelles,
- une bilirubinémie entre 20 et 60 mg/l,
- des réactions non allergiques lors d'un examen antérieur par les produits iodés.

VII. RESUME

La perfusion lente en 2 heures a été pratiquée chez 254 patients avec des doses comparables en iode, sous forme de Bilivistan ou de Biligram.

L'usage de ces deux substances n'a mis en évidence qu'une seule différence radiologiquement décelable entre elles, c'est la fréquence plus grande de l'opacification cholédocienne tardive avec le Bilivistan que le Biligram, alors que pour l'élimination rénale, la fréquence est identique.

L'avantage de cette méthode par rapport aux techniques habituelles est double; amélioration de l'image radiologique aussi bien chez les patients à bilirubinémie normale, que pathologique, et diminution très importante des effets secondaires.

La fiabilité, les effets secondaires et les indications de la perfusion lente sont également discutés.

L'étude de la physiologie hépatique et l'analyse des études concernant l'opacification du système biliaire démontrent que l'avenir de la cholécystocholangiographie ne réside pas dans l'augmentation de la dose par unité de temps, mais bien dans la perfusion prolongée de quantités restreintes de produit de contraste.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

ANSELL, G. : Adverse reactions to contrast agents. Scope of problem. Invest. Radiol. 5: 374-84. 1970.

ACKERMANN, L., KALITZSCH, I., KELLER, R. : Bringt die Infusions-Cholangio-Cholecystographie Vorteile gegenüber den Konventionellen untersuchungsmethoden?
Radiologe 8/8: 260-63. 1968.

BEARGIE, R.J., HODGSON, J.R., HUIZENGA, K.A., PRIESTLEY, J.T.: Relation of cholangiographic findings after cholecystectomy to clinical and surgical findings.
Surg. Gynec. Obst. 115: 143-52. 1962.

BERK, R.N., LASSER, E.C.: Altered, concepts of the mechanism of nonvisualisation of the gallbladder.
Radiology: 82: 296-302. 1964.

BRINDLE, M.J.: Radiology of the biliary tree.
Appl. Therapeutics 12/2: 16-20. 1970.

BILLING, B.H., MAGGIORE, Q., CARTTER, M.A.: Hepatic transport of Bilirubin. Ann. New-York Acad. Sc. III: 319-25. 1963.

BURGENER, F., HALPERN, A., MILLER, G., HOENIG, V., PREISIG, R., FUCHS, W.A.: Die Infusionscholangiographie bei ikterischen Patienten. Radiol. Clin. Biol. 39: 175-76. 1970.

CARON, J., CARTON, J., DECHILDRE, M.: La cholangiographie par perfusion. J. Radiol. Electrol. 48: 109-111. 1967.

CATALANO, D.: La colegrafia potenziata.
Radiol. Med. 53/4: 335-45. 1967.

CHUDACEK, Z., LAHN, V.: Die Bedeutung der Serumtransaminasen für die intravenöse Cholangiographie mit Biligradin.
Fortsch. Roentg. Str. 91: 629-33. 1959.

COOK, D.L., LAWLER, C.A., CALVIN, L.D., GREEN, D.M.: Mechanism of bile formation. Am. J. Physiol. 171: 62-74. 1952.

COOPERMAN, L.R., ROSSITER, S.B., REIMER, G.W., ELMER, N.G.: Infusion cholangiography. Thirteen years experience with 1600 cases. Am. J. Roentg. 104/4: 880-83. 1968.

CROCELLA, A., BRUNO, S., NANNELLI, U., VITA, G.: Colangiografia perfusione potenziata con glucosio.
Radiol. Med. 57: 417-28. 1971.

- CROCELLA, A., CAMPODONICO, A., BRUNO, S.: L'impiego del glucosio nelle colangiocolicistografia endovenosa con Biligrafin. Nuntius. Rad. 31: 159-75. 1965.
- DARNBOROUGH, A., GEFFEN, N.: Drip infusion cholangiography. Brit. J. Radiol. 39: 827-32. 1966.
- DE NOSAQUO, N.: Reactions to contrast media. Radiology 91: 92-95. 1968.
- DIJAN, A., ANNONIER, C.: La cholécystocholangiographie immédiate par la méthode de perfusion intraveineuse lente. Sem. Hôp. Paris 40: 2323-28. 1964.
- ECKELBERG, M.E., CARLSON, H.C., MCILRATH, D.C.: Intravenous cholangiography with intact gallbladder. Am. J. Roentg. 110/2: 235-39. 1970.
- EVENS, R.G., SCHROER, C., KOEHLER, P.R.: The importance of contrast absorption in the evaluation of the nonvisualized gallbladder. Radiology 98/2: 365-68. 1971.
- FELDMAN, M.I., KEOHANE, M.: Slow infusion intravenous cholangiography. Radiology 87/2: 355-56. 1966.
- FINBY, N., BLASBERG, G.: A note on the blocking of hepatic excretion during cholangiographic study. Gastroenterol. 46: 276-77. 1964.
- FISCHER, H.W.: The excretion of Iodipamide. Relation of bile and urine outputs to dose. Radiology 84: 483-90. 1965.
- FISCHER, H.W.: Attempts to improve Iodipamide intravenous cholangiography. Am. J. Roentg. 96/2: 477-83. 1966.
- FISCHER, H.W.: Hemodynamic reactions to angiographic media. Radiology 91: 66-73. 1968.
- FOY, R.E.: Slow infusion compared with direct injection cholangiography. Radiology 90/3: 576-78. 1968.
- FRANK, A., ZINNER, G.: Zur Problematik der Infusionscholezystangiographie. Fortschr. Roentgstr. 107/5: 669-75. 1967.
- FREY, C.F., GLENN, F.: Cholecystography and cholangiography in jaundiced patients with normal liver excretory function. Ann. Surg. 157: 271-76. 1963.
- FRITTSCHKE, P., KÖCHER, W., OTT, J., ZAHN, F.W.: Der Wert der Cholezystangiographie bei der präoperativen Gallensteindiagnostik. Zbl. Chir. 94/29: 953-57. 1969.
- FROMMHOLD, W.: Ein neuartiges Kontrastmittel für die intravenöse Cholezystographie. Fortschr. Roentgstr. 79/2: 283-91. 1953.

GAEBEL, E., TESCHENDORF, W.: Über Fortschritte in der Röntgenologischen Darstellung der Gallenblase.

Fortschr. Roentgstr. 81/2: 296-313. 1954.

GLENN, F., JOHNSON, G.: Intravenous cholangiography: Correlation with operative findings in 72 patients.

Surg. Gyn. Obst. 105: 473-81. 1957.

GOVONI, A.F., BIOLCATI-RINALDI, A., TOTI, A.: Potentiated intravenous cholangiotomography.

Am. J. Roentg. 107/1: 27-36. 1969.

GOVONI, A.F., TOTI, A.: Intravenous cholangiotomography with Bilivistan. Am. J. Roentg. 107/1: 14-20. 1969.

GRAHAME, E.A., COLE, W.H.: Roentgenologic examination of the gallbladder. J.A.M.A. 82: 613-14. 1924.

GREGOIRE, J.: Les dangers de la cholécystographie par voie orale. Concours. Med. 87: 7005-08. 1965.

GRENZMANN, M., BELTZ, L., SCHMIDTMANN, W., THELEN, M.: Die Leberfunktion unter dem Einfluss hoher hepatotroper Kontrastmittelkonzentrationen.

Deutsche Med. Wschr. 95/1: 15-18. 1970.

HERMS, H.J., WITT, H., HEMSENDORF, K.: Die Infusion-Cholegraphie. Pharmakokinetik und Klinik.

Fortschr. Roentgstr. III: 221-29. 1969.

HORNYKIEWITZ, Th., STENDER, H.: Intravenöse Cholangiographie.

Fortschr. Roentgstr. 79: 292-309. 1953.

JOHNSON, H.C., DONALD MINOR, C.B., THOMPSON, J.A., STEPHEN WEENS, H.: Diagnostic value of intravenous cholangiography during acute cholecystitis and acute pancreatitis.

New Engl. J. Med. 260: 158-61. 1959.

KLEMM, J., DELL, M., HAHN, W.: Cholezysto-und Cholangiographie. Eine statistische Studie.

Med. Klin. 64/21: 981-83. 1969.

KNOEFEL, P.K., HUANG, K.C.: The biochemorphy of renal tubular transport: Iodinated benzoic acids.

J. Pharm. Exp. Ther. 117: 307-16. 1956.

KOLLIG, K., SCHOEN, D.: Über den Einfluss der Serumbindungs-kapazität auf den Kontrast im Cholangiocystogramm.

Fortschr. Roentgstr. 113/3: 372-75. 1970.

LANG, J.H., LASSER, E.C.: Non specific inhibition of enzymes by organic contrast media.

J. Med. Chem. 14: 233-36. 1971.

- LASSER, E.C., FARR, R.S., FUJIMAGARI, T., TRIPP, W.N.: The significance of protein binding of contrast media in roentgen diagnosis. *Am. J. Roentg.* 87: 338-360. 1962.
- LASSER, E.C.: Basic mechanisms of contrast media reactions. *Radiology* 91: 63-5. 1968.
- LASSER, E.C., WALTERS, E., REUTER, S., LANG, J.H.: Histamine release by contrast media. *Radiology* 100: 683-86. 1971.
- LASSER, E.C.: Metabolic basis of contrast material toxicity-status 1971. *Am. J. Roentg.* 113/3: 415-22. 1971.
- LEUPOLD, F., HEUCK, F.: Untersuchungen über die Ausscheidung des Gallekontrastmittles "Biligradin" bei Gesunden und Kranken. *Fortschr. Roentgenstr.* 87: 443-51. 1957.
- MC.NULTY, J.: Drip-infusion cholecystocholangiography. *Radiology* 90/3: 570-75. 1968.
- MARGOLIN, F.R., OBATA, W.: Drip infusion intravenous cholangiography. *Radiol. Clin. Biol.* 37/6: 353-56. 1968.
- MARTINEZ, L.O., VIAMONTE, M., GASSMAN, P., BOUDET, L.: Present status of intravenous cholangiography. *Am. J. Roentg.* 113/1: 10-15. 1971.
- MEYER-BURG, J., WILHELMI, U.: Zur Infusions-Cholangio-Cholezystographie. *Schweiz. Med. Wschr.* 99: 1793-96. 1969.
- MEYER-BURG, J., KATER, F.: Zur Bedeutung der Serumtransaminasen nach Applikation trijodierter, lebergängiger Röntgen-Kontrastmittel. *Deutsche. Med. Wschr.* 95/27: 1444-46. 1970.
- MILLER, G., FUCHS, W.A., PREISIG, R.: Die Infusionscholangiographie in physiologischer Sicht. *Schweiz. Med. Wschr.* 99: 577-81. 1969.
- MORITA, M., KIHARA, T.: Intravenous cholecystography and metabolism of Meglumine Iodipamide (Biligradin) in Dubin-Johnson Syndrome. *Radiology* 99: 57-60. 1971.
- MOSS, A., AMBERG, J.R., JONES, R.S.: Relationship of bile salts and bile flow to biliary excretion of iopanoic acid. *Invest. Radiol.* 7/1: 11-15. 1972.
- NOLAN, D.J., GIBSON, M.J.: Improvement in intravenous cholangiography. *Br. J. Radiol.* 43: 652-57. 1970.
- PAYNE, R.F.: Drip infusion cholangiography. *Clin. Radiol.* 19: 291-95. 1968.

ROCKOFF, D., BRASCH, R.C., KUHN, C.: Mast-cell histamine release in vitro by sodium salts of contrast media. Invest. Radiol. 5: 503-509. 1970.

ROSENBLUM, D., SCHWARTZ, S.: Intravenous cholangiography in the presence of jaundice. Radiology 67: 247-49. 1956.

SANEN, F.J., MYERSON, R.M., TEPLICK, J.G.: Etiology serious reactions to oral cholecystography. Arch. Int. Med. 113: 241-47. 1964.

SETTER, J.G., MAHER, J.F., SCHREINER, G.E.: Acute renal failure following cholecystography. J.A.M.A. 184: 102-10. 1963.

STENHOUSE, D.: On the relative merits of the oral and intravenous methods of cholegraphy. Brit. J. Radiol. 29: 498-503. 1956.

TAENZER, V., HERMS, H.J.: Intravenöse Cholegraphie mit Biligram. Fortschr. Roentgstr. 114/1: 102-07. 1971.

THEANDER, G.: Side effects of Biligrafin. Acta. Radiol. 43: 369-76. 1955.

VARELA FUENTES, B., POLERO, J., RUBINO, P.: Intensification des images radiographiques par injection préalable de glucose-insuline. Arch. Mal. App. Digestif. 46: 801-15. 1957.

VAN LEBERGHE, R., LAURENT, Y.: La cholangiographie par perfusion intraveineuse. Etude de 103 cas. J. Belge. Radiol. 52/1: 3-7. 1969.

WANGERMERZ, A., WANGERMERZ, J.: La cholangiographie par perfusion massive. J. Radiol. Electrol. 48: 827-32. 1967.

WANGERMERZ, A., WANGERMERZ, J., DEBOT, P.: Les risques de la cholangiographie-perfusion et les dangers des examens biliaires itératifs. J. Radiol. Electrol. 51/5: 287-90. 1970.

WAX, R.E., CRUMMY, A.B.: Drip infusion cholangiography. Radiology 87: 354. 1966.

WILDHACK, R., BOHLIG, H.: Heterotope Biligrafinausscheidung und Leberfunktion. Fortschr. Roentgstr. 91: 622-29. 1959.

WISE, R.E., O'BRIEN, R.G.: Intravenous cholangiography: a preliminary report. Lahey. Clin. Bull. 9: 52-56. 1954.

WISE, R.E., O'BRIEN, R.G.: Interpretation of the intravenous cholangiogram. J.A.M.A. 160/10: 819-827. 1956.

